

Lipidstoffwechselstörungen (Hyperlipidämien)

Lipidsenker

Internet: www.lipid-liga.de; www.akdae.de

Lipoproteine (Lp) = Lipoproteinartikel des Plasma (% im Nüchternplasma):

Chylomikronen (0%),

VLDLP = very low density lipoproteins (~10%)

LDL = low density lipoproteins (~70%)


HDL = high density lipoproteins (~20)

IDL = intermediate density lipoprot. = Abbauprod. von VLDL und Vorläufer der LDL

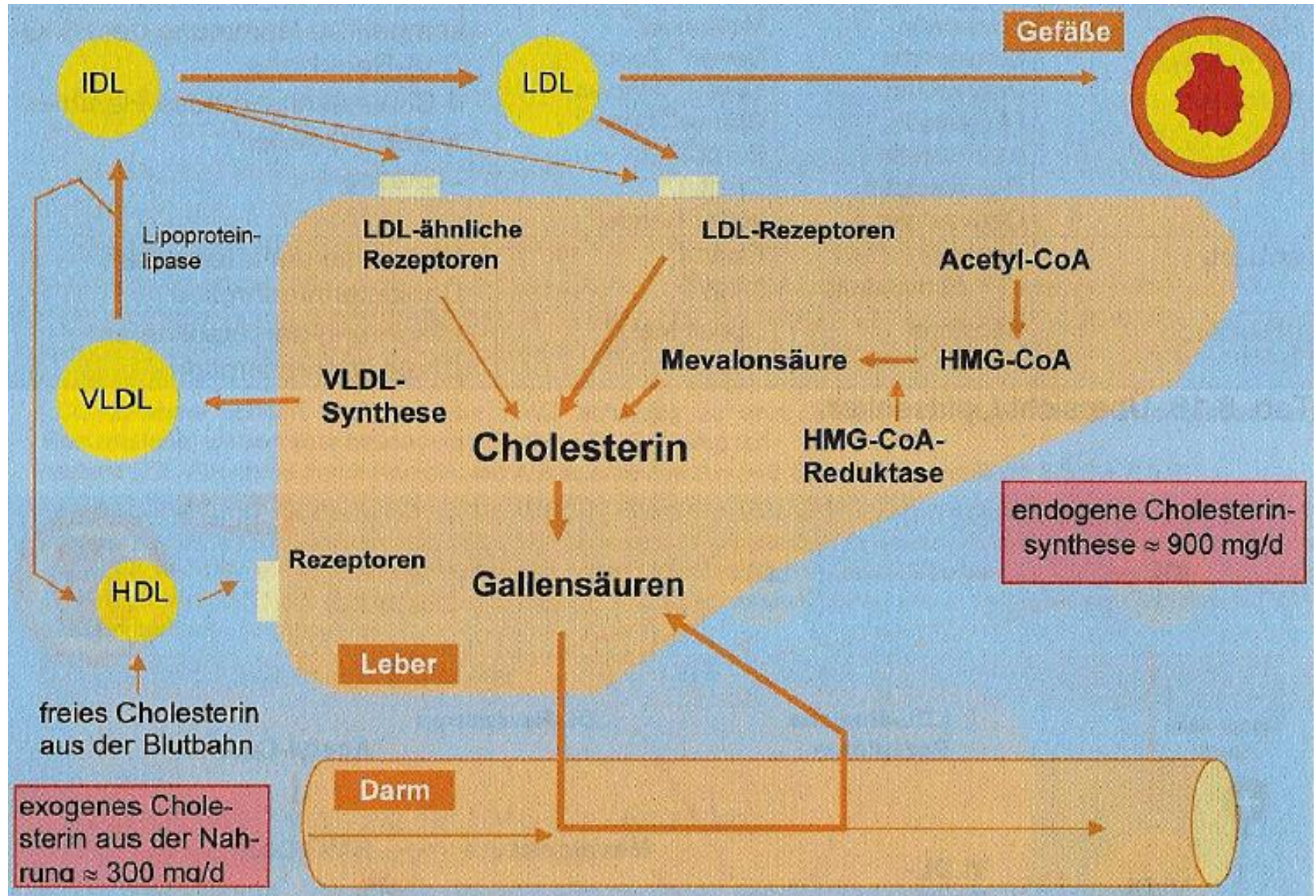
(Lp(a) = große LDL-Partikel mit Cholesterinestern) [Cholesterin = Cholesterol]

Lipoproteinartikel (verantwortlich für Transport der Lipide im Organismus):

- hydrophober Kern (Cholesterinester+Triglyzeride [Glycerol-Fettsäure-Ester])
- hydrophile Schale (hydrophiler Teil Cholesterins, Phospholipide, Apolipo-Proteine)

Lipoproteinklasse	Dichte (g/ml)	Durchmesser (nm)	überwiegender Lipidgehalt	Funktion / Charakteristika
Chylomikronen und deren Abbauprodukte (\approx Remnants)	$<< 1.006$	80-500	exogene <u>Triglyceride</u>	Transport exogener Triglyceride (TG) vom Darm zum Fett- und Muskelgewebe; nach Abgabe der TG entstehen Remnants, die in der Leber aufgenommen werden
VLDL \approx very-low-density-lipoproteins	< 1.006	30-80	endogene <u>Triglyceride</u>	Transport von endogenen TG und Cholesterin in die Körperperipherie (Fett-/Muskelgewebe); dort spaltet die Lipoproteinlipase TG ab \Rightarrow Rest der VLDL \approx IDL
IDL \approx intermediate-density-lipoproteins	1.006-1.019	25-35	Cholesterinester, <u>Triglyceride</u>	IDL (kurze HWZ): zu $\approx 50\%$ zurück zur Leber und Aufnahme über LDL-Rezeptoren, zur anderen Hälfte Umwandlung in LDL
 LDL \approx low-density-lipoproteins	1.019-1.063	18-25	Cholesterinester	Transport von Cholesterin zu hepatischen und extrahepatischen Zellen, atherogen
HDL \approx high-density-lipoproteins	1.063-1.210	5-12	Cholesterinester, Phospholipide	Transport von Cholesterin zur Leber, antiatherogen
Lp (a)	1.055-1.085	30	Cholesterinester	LDL-Partikel, der mit großem Plasminogen-ähnlichem Protein verbunden ist, atherogen , pharmakologisch bislang keine Lp(a)-Senkung möglich

Lipoprotein-Stoffwechsel



Lipidstoffwechsel-Störungen

Hypercholesterinämie	LDL ↑
Hypertriglyceridämie	Chylomikronen ↑, VLDL ↑
kombinierte Hypercholesterinämie/ Hypertriglyceridämie	LDL ↑, VLDL ↑, Chylomikronen ↑
normale Gesamtlipide	HDL ↓
normale Gesamtlipide	Lp (a) ↑

Atherosklerose-Risiko erhöht bei

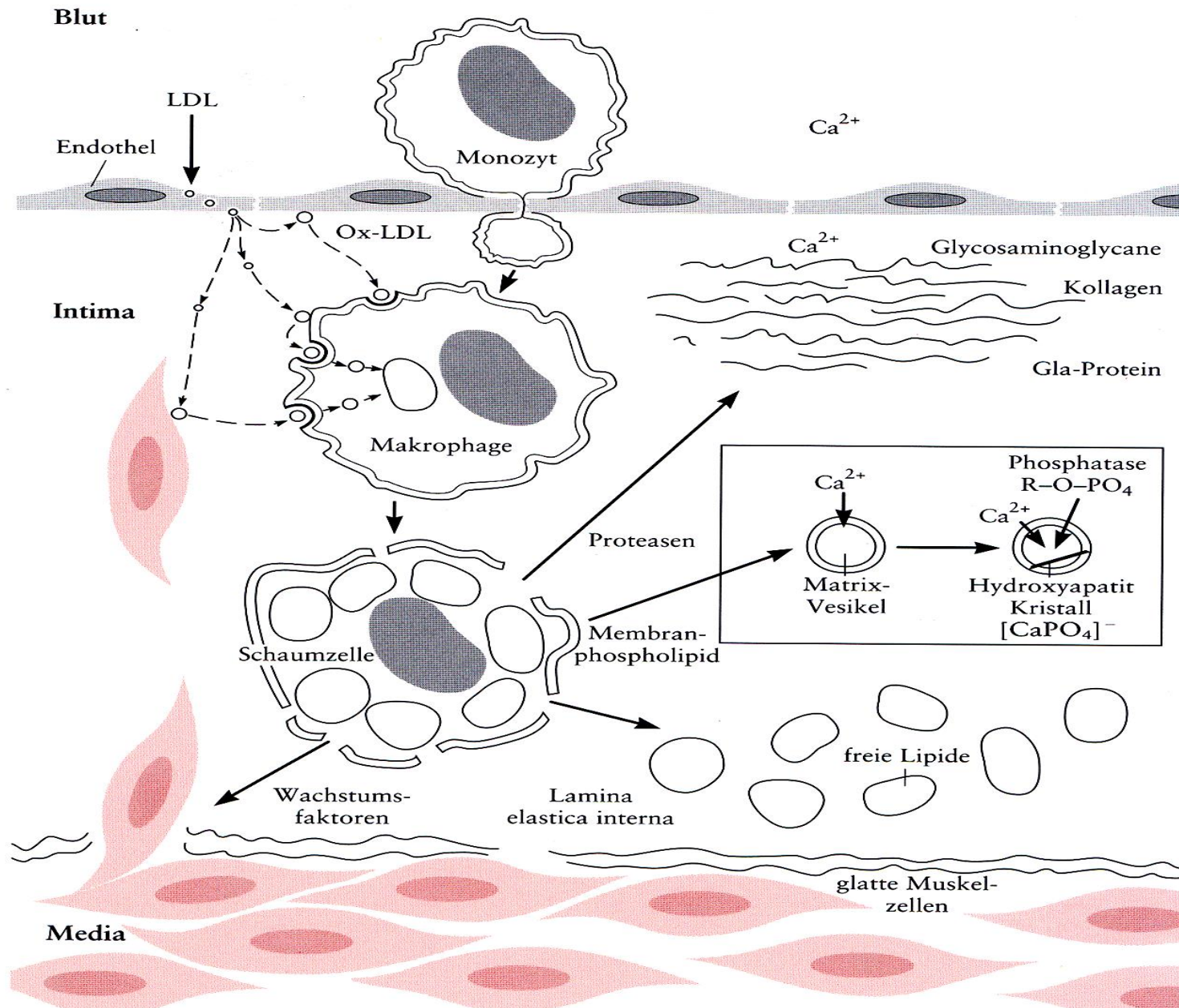
Erhöhung von VLDL, IDL, LDL, Lp(a) sowie Erniedrigung von HDL

LDL-Partikel erhalten **atherogene** Eigenschaften, wenn sie oxidativ modifiziert werden.

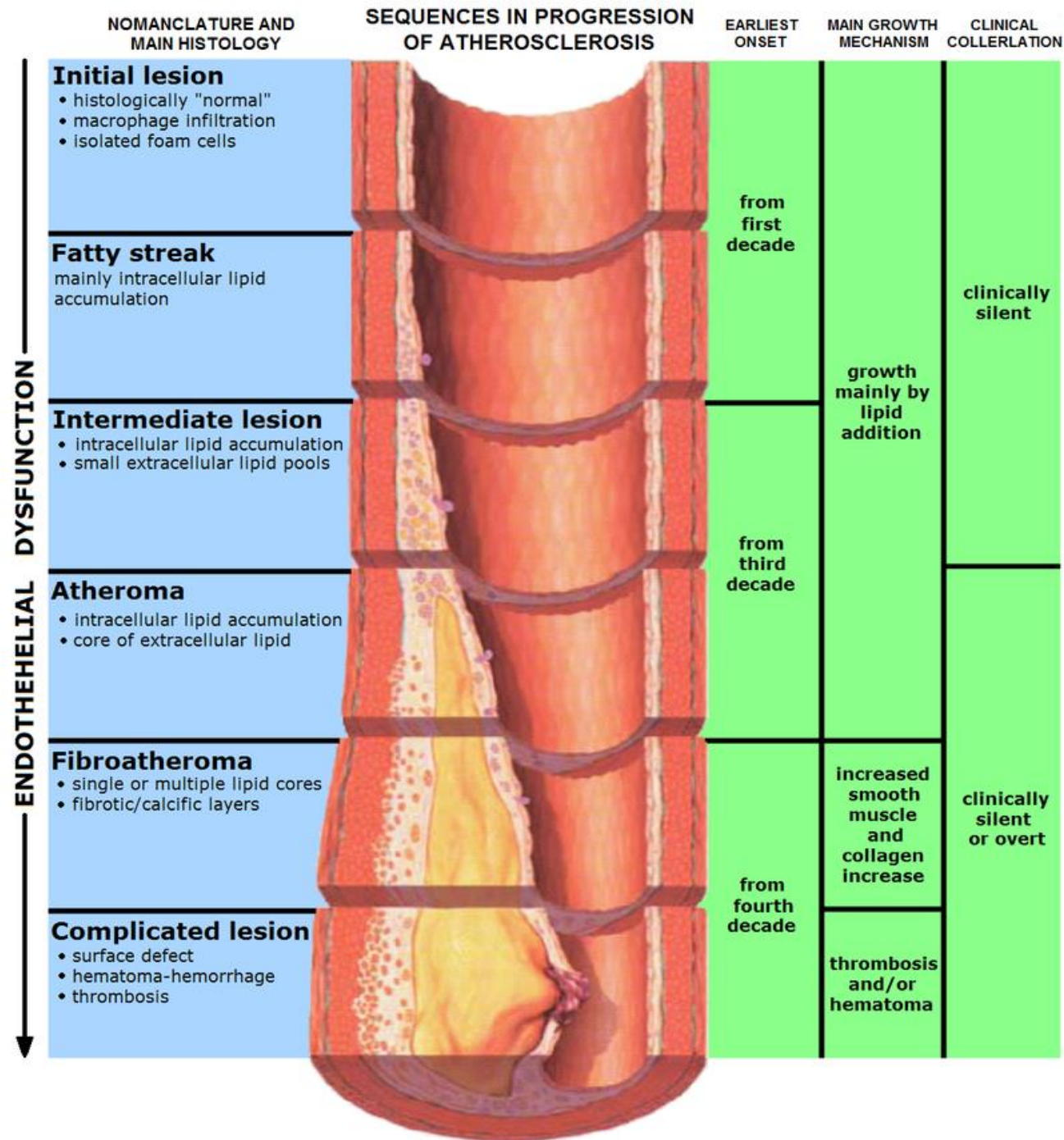
Scavenger-Rezeptoren entsorgen oxidierte LDL durch Aufnahme in subendotheliale Makrophagen (Schaumzellen), die dann Entzündungszellen anlocken und die Entwicklung einer Atherosklerose fördern.

Epidemiologie Hypercholesterinämie (westl. Industrieländer) Altergruppe >40J: >50% der Bevölkerung haben Cholesterinwerte > 200 mg/dl (5,2 mmol/l) oft gemeinsam mit Adipositas, metabol. Syndrom, Glukosetoleranzstörung, arterieller Hypertonie

Entstehung der Atherosklerose



Atherosklerose



Von 5% der Bevölkerung mit höchsten Lipidspiegeln:
ca. 25% primär genetisch (familiär), Rest polygene Genese + äußere Faktoren

Häufigste Formen der primären Hyperlipidämien

Bezeichnung	Lipoprotein	Phänotyp (Frederickson)	KHK-Risiko	Häufigkeit
Polygene Hypercholesterinämie	LDL	Ila	++	1/10
Kombinierte Hyperlipidämie	LDL+VLDL	IIb	++	1/100-1/200
Familiäre Hypercholesterinämie	LDL	Ila	++++	Homozygot: 1/1 Mio. Heterozygot: 1/500
Typ III Dysbetalipoproteinämie	VLDL	III	+++	1/10000 (apo E2/E2)
Familiäre Hypertriglyceridämie	VLDL	IV, V	++	1/500

Tabelle 1: Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen

	Hypercholesterinämie	Kombinierte Hyperlipidämie	Hypertriglyzeridämie
Erkrankung	Hypothyreose Nephrotisches Syndrom Cholestase	Diabetes mellitus Typ 2 Nephrotisches Syndrom	Adipositas Diabetes mellitus Typ 2 Metabolisches Syndrom Nieren- oder Leberinsuffizienz Hypothyreose Morbus Cushing
Schwangerschaft	Schwangerschaft		Schwangerschaft
Genussmittel		Alkohol	Alkohol
Arzneimittel	Gestagene Androgene Proteasehemmer	Thiaziddiuretika	Östrogene Kontrazeptiva Betarezeptorenblocker Thiaziddiuretika Glukokortikosteroide Tamoxifen Cyclosporin Amiodaron Proteasehemmer

Lipid-Klassifikation (NCEP-ATP III)

(National Cholesterol Education Program
Adult Treatment Panel III)

LDL Cholesterin

< 100

100 – 129

130 – 159

160 – 189

≥ 190

optimal

nicht mehr optimal

grenzwertig erhöht

erhöht

stark erhöht

„the lower the better“ und „the earlier the better“ Neue ESC-Leitlinien 2019 (später)

Gesamtcholesterin

< 200

200 – 239

≥ 240

wünschenswert

grenzwertig erhöht

erhöht

HDL Cholesterin

< 40

≥ 60

erniedrigt (ungünstig)

erhöht (günstig)

Guidelines NCEP-ATP III

(National Cholesterol Education Program
Adult Treatment Panel III)

Risikokategorie

LDL-Zielwert

KHK oder KHK-Äquivalent
oder 10-Jahres-Risiko >20%

< 100 mg/dl
(optional < 70 mg/dl)

≥2 Risikofaktoren*
und 10 Jahres-Risiko 10-20%

< 130 mg/dl
(optional < 100 mg/dl)

≥2 Risikofaktoren*
und 10 Jahres-Risiko <10%

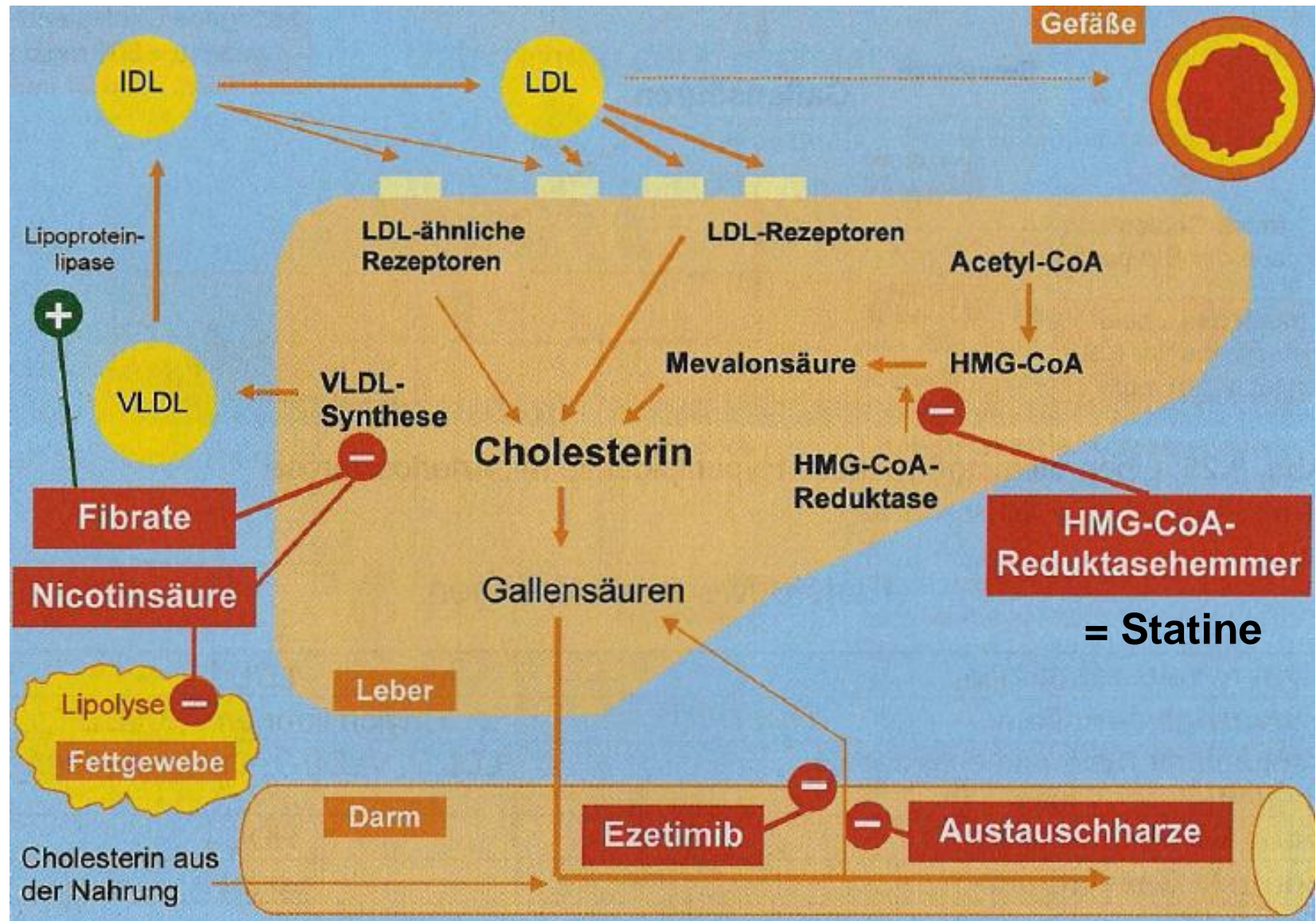
< 130 mg/dl

0-1 Risikofaktor

< 160 mg/dl

*Zigaretten-Rauchen, RR >140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie,
HDL < 40 mg/dl, Familienanamnese <55/65 Jahre, Alter >45/55 Jahre

Merke: Werden durch fettarme Diät, Gewichtsnormalisierung und Alkoholkarenz die Lipide nicht ausreichend gesenkt, sind **Lipidsenker** indiziert.



Lipidsenker

Gruppe	Freiname	Handelsname	Wirkmechanismus
Austauschharze	Colestyramin Colestipol	Quantalan [®] Cholestabyl [®]	– Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
Nicotinsäure	Nicotinsäure N. + Laropiprant	Niaspan [®] Tredaptive [®]	– Hemmung der TG-Synthese – Hemmung der Lipolyse
Fibrinsäure	Bezafibrat Clofibrat Fenofibrat Gemfibrozil	Cedur [®] außer Handel Lipanthyl [®] Gevilon [®]	– Aktivitätszunahme der Lipoproteinlipase – Minderung der VLDL-Synthese
HMG-CoA-Reduktase-hemmer =CSE-Hemmer = Statine	Lovastatin Simvastatin Pravastatin Fluvastatin Atorvastatin Rosuvastatin Cerivastatin	Mevinacor [®] Denan [®] Zocor [®] Liprevil [®] Pravasin [®] Cranoc [®] Locol [®] Sortis [®] Crestor [®] außer Handel	– kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase ≈ Cholesterinsynthese-Hemmer ≈ CSE-Hemmer ≈ Statine
andere	Ezetimib E. + Simvastatin	Ezetrol [®] Inegy [®]	– Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption
pflanzlich	Sitosterin	Liposit Merz [®]	– Minderung der intestinalen Cholesterinresorption

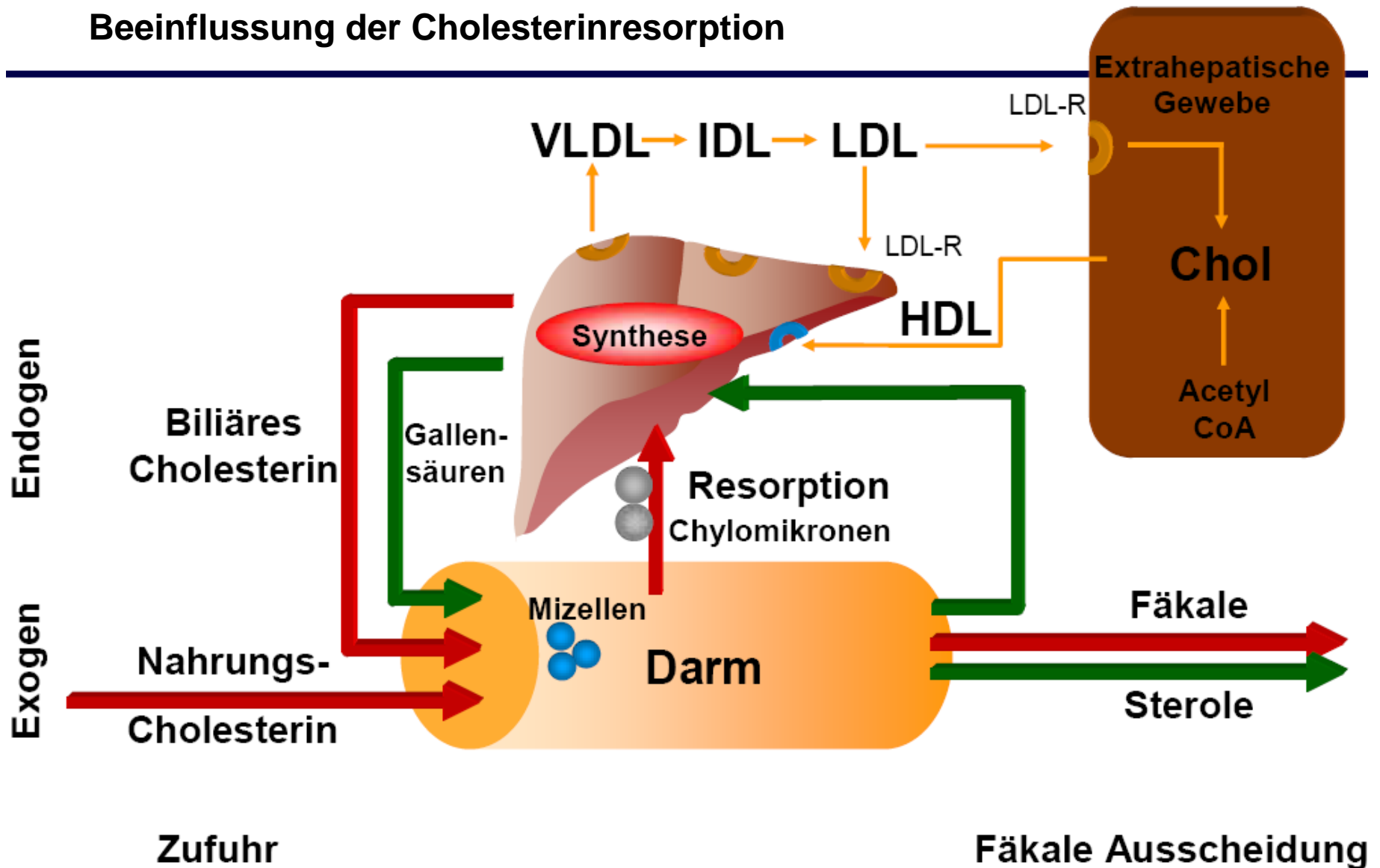
Medikamentöse Cholesterinsenkung

- Hemmung der Cholesterinresorption im Darm
 - Cholesterinresorptionshemmer (**Ezetimib**)
 - Pflanzliche Sterole/Stanoole
- Steigerung des Cholesterinmetabolismus
 - Gallensäurenbindende Harze (**Cholestyramin**)
- Hemmung der Cholesterinsynthese
 - HMG-CoA-Reduktase-Hemmer/Statine (CSE-Hemmer)
Statine = klinisch wichtigste Gruppe !
- Modifikation des Lipoproteinstoffwechsels
 - Fibrate, Nikotinsäure (nur noch geringe Bedeutung)

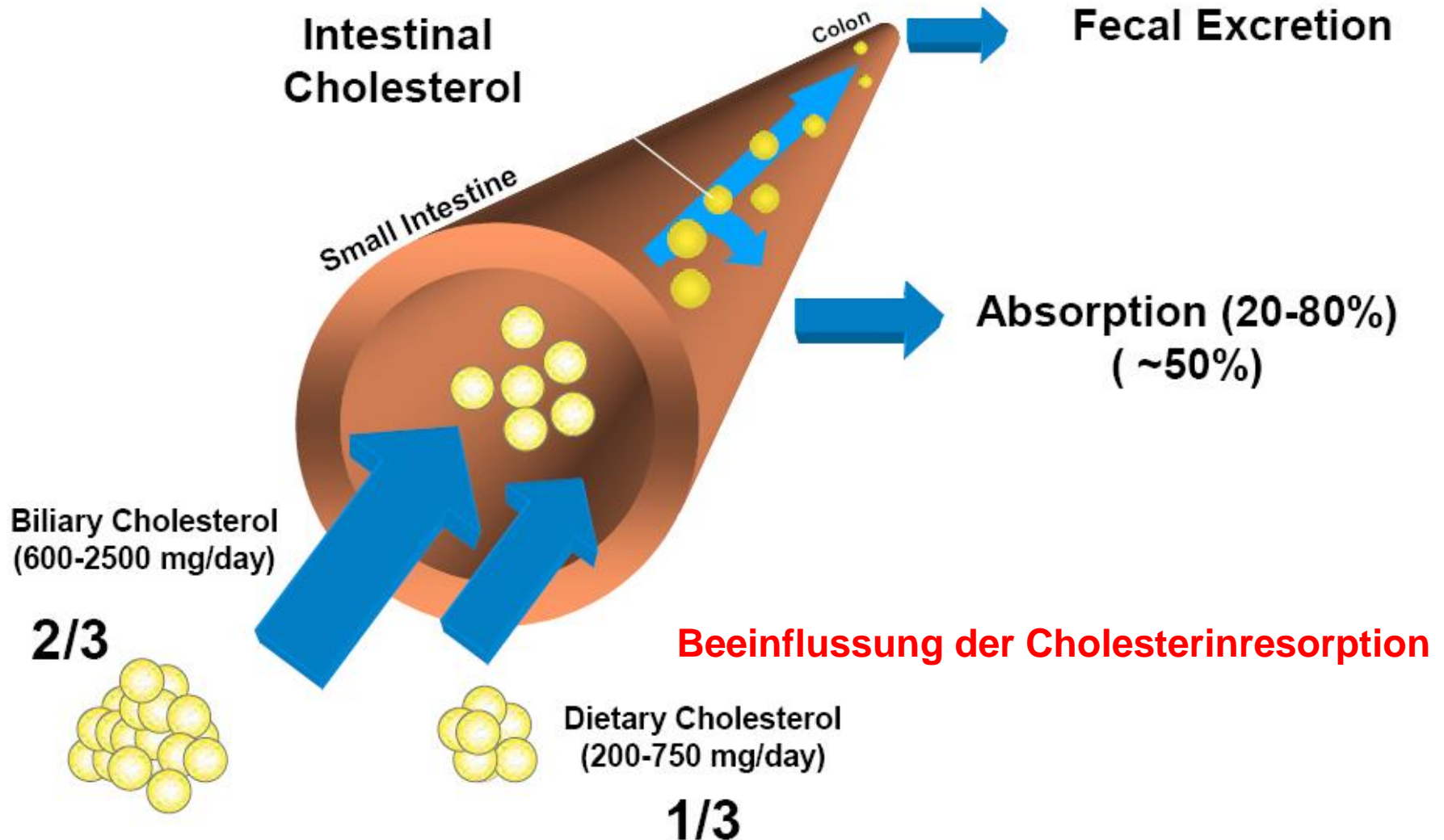
Neu: PCSK9-Hemmer und **Icosapent-Ethyl(EPA)**; geg. stark erhöhte Triglyzeride)

Cholesterinstoffwechsel

Beeinflussung der Cholesterinresorption

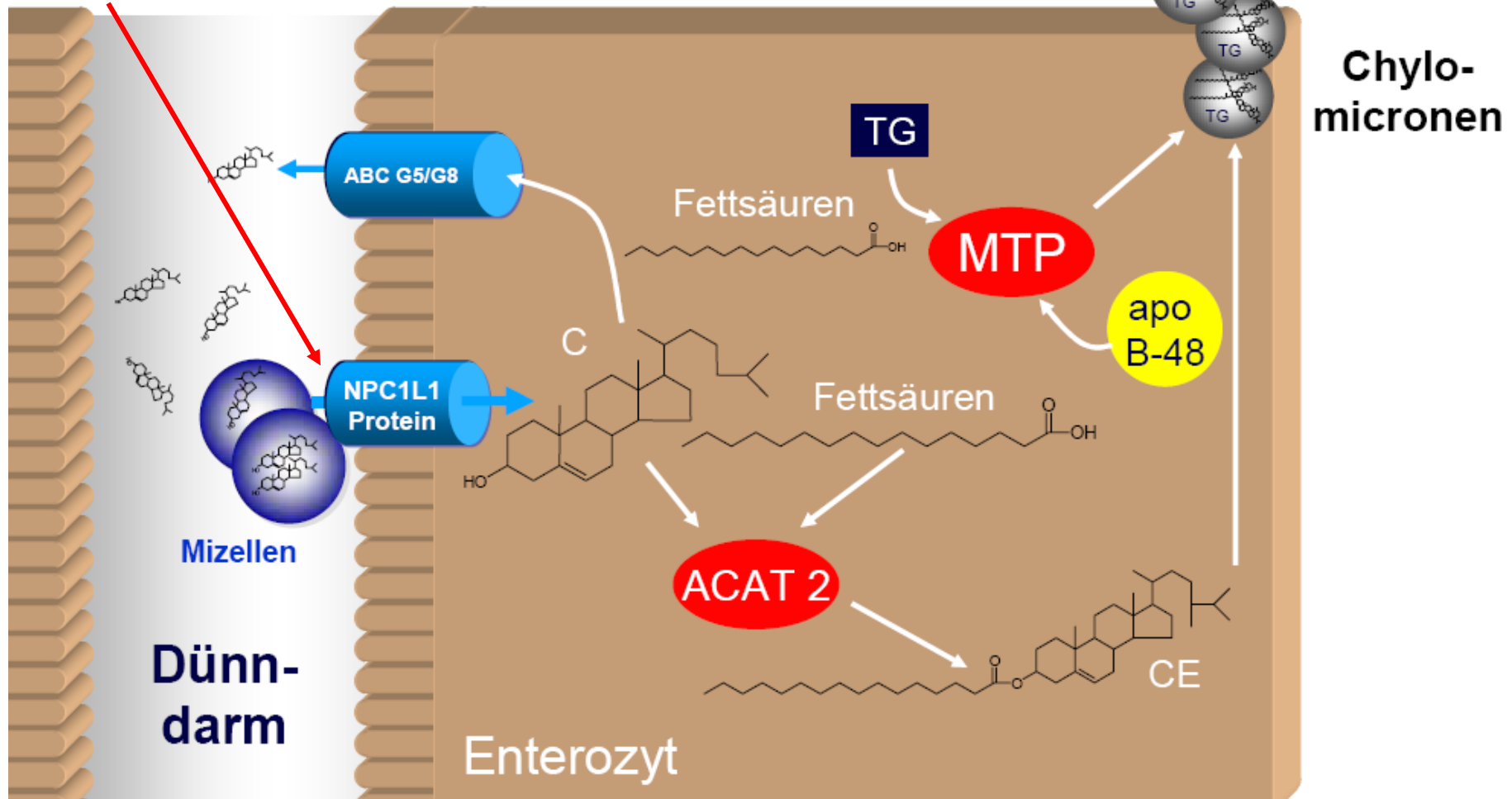


Absorption of Dietary & Biliary Cholesterol



Intestinale Cholesterinresorption

Hemmung der Cholesterinresorption durch Ezetimib

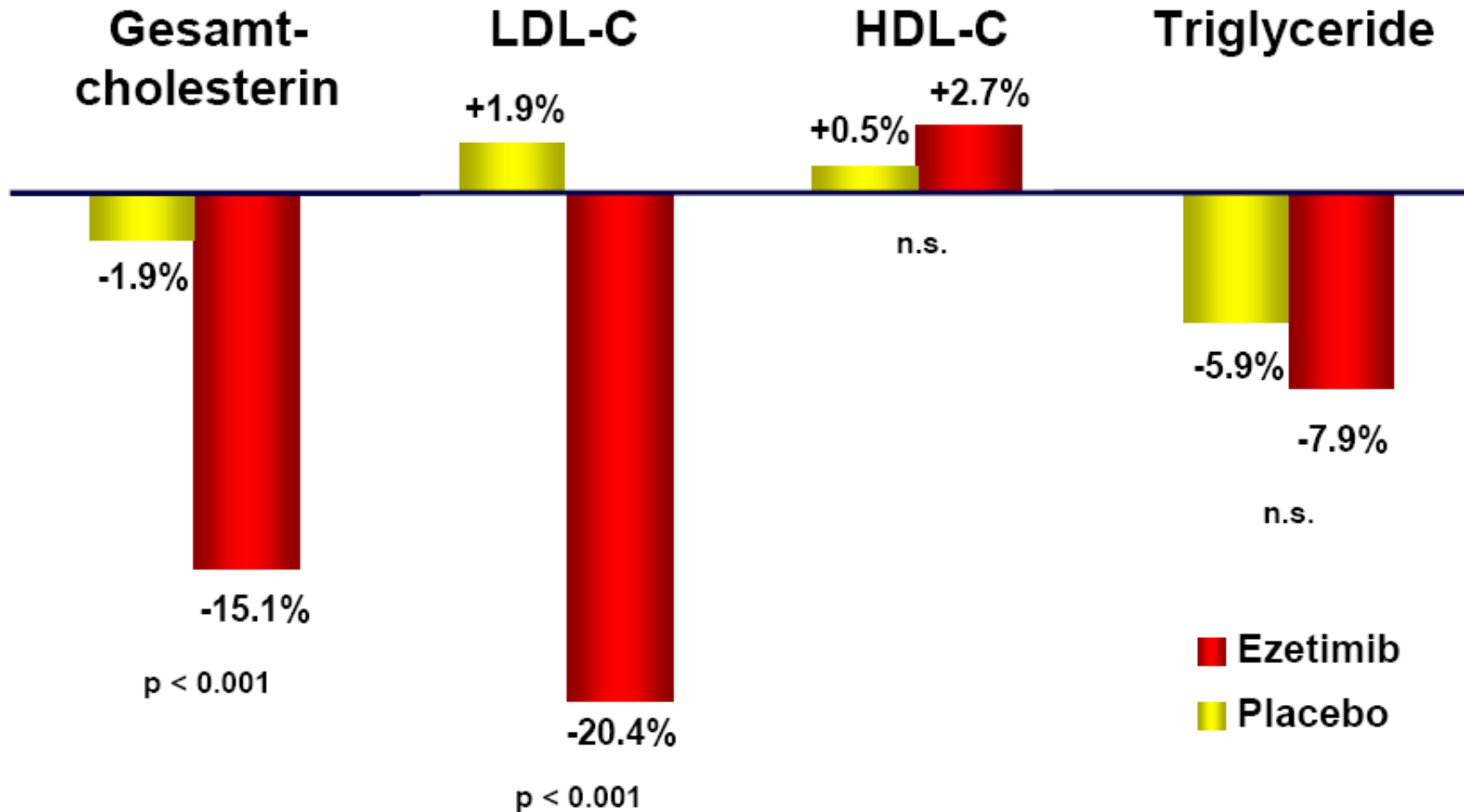


ACAT2 = Acetyl-CoA-Acetyltransferase; MTP = mikrosomales Triglycerid-Transferprotein, TG = Triglyceride

apo B-48 = Apolipoprotein B-48

Serumlipide

Veränderungen durch Ezetimib
(in klinischer Zulassungsstudie)



Ezetimib (Ezetrol®)

- Hemmung der intestinalen Sterolresorption
 - Cholesterin (alimentär und biliär)
 - pflanzliche Sterole
- Kompensatorischer Anstieg der Cholesterinsynthese
- Synergistische Effekte in Kombination mit Cholesterinsynthese-Hemmern (Statinen)
z.B. **ENERGY = Ezetimib (10 mg) + Simvastatin (10, 20, 40, 80 mg)**

Pflanzliche Sterole

Sitosterin & Sitostanol **Sitosterin** (Liposit Merz®)

- **Geringe Eigenresorption**
 - (5-8% Sitosterin, <1% Sitostanol)
- **Hemmung der Cholesterin-Resorption**
- **Senkung des LDL-Cholesterins um 8-15%**
- **Als Nahrungsergänzung Fetten zugesetzt**
Wirksamkeit = umstritten z.B. BECEL Margarine

Gallensäurebindende Harze

Colestyramin & Colestipol

(**Quantalan®** & **Cholestabyl®**)

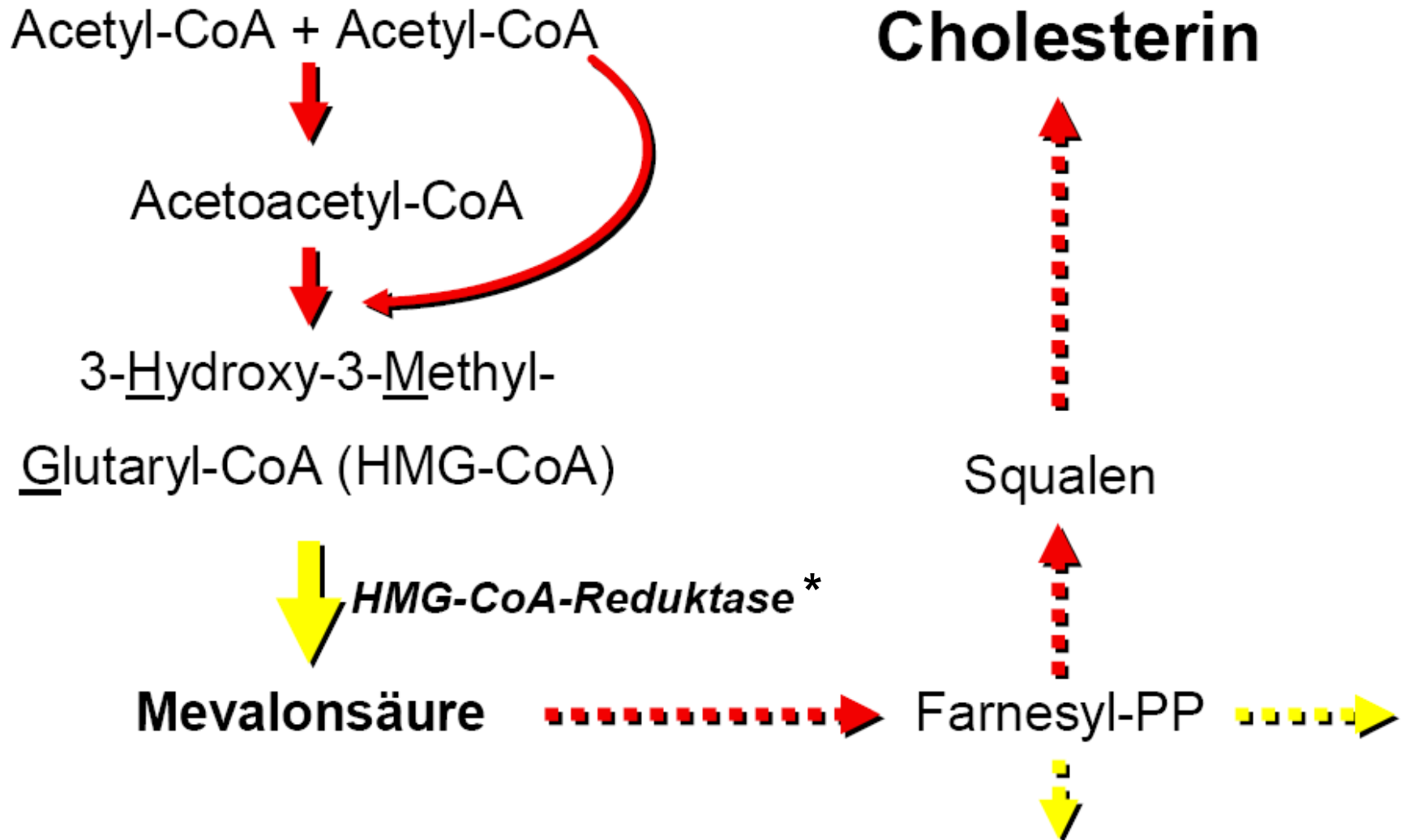
- Wasserunlöslich
- nicht-resorbierbar
- Bindung und damit vermehrte Ausscheidung von Gallensäuren
- Steigerung der Gallensäurensynthese (Cholesterinsynthese)

Ind.: bei dominierender LDL-Erhöhung
(familiäre Hypercholesterinämie)

- Senkung des LDL-Cholesterins (10-20%)
- Geringe HDL-Steigerung (3-10%)
- Steigerung der Triglyceridsynthese (+20%)!
- **Häufig Obstipation!**
- **Bindung anderer anionischer Arzneimittel!**

z.B. Digitoxin

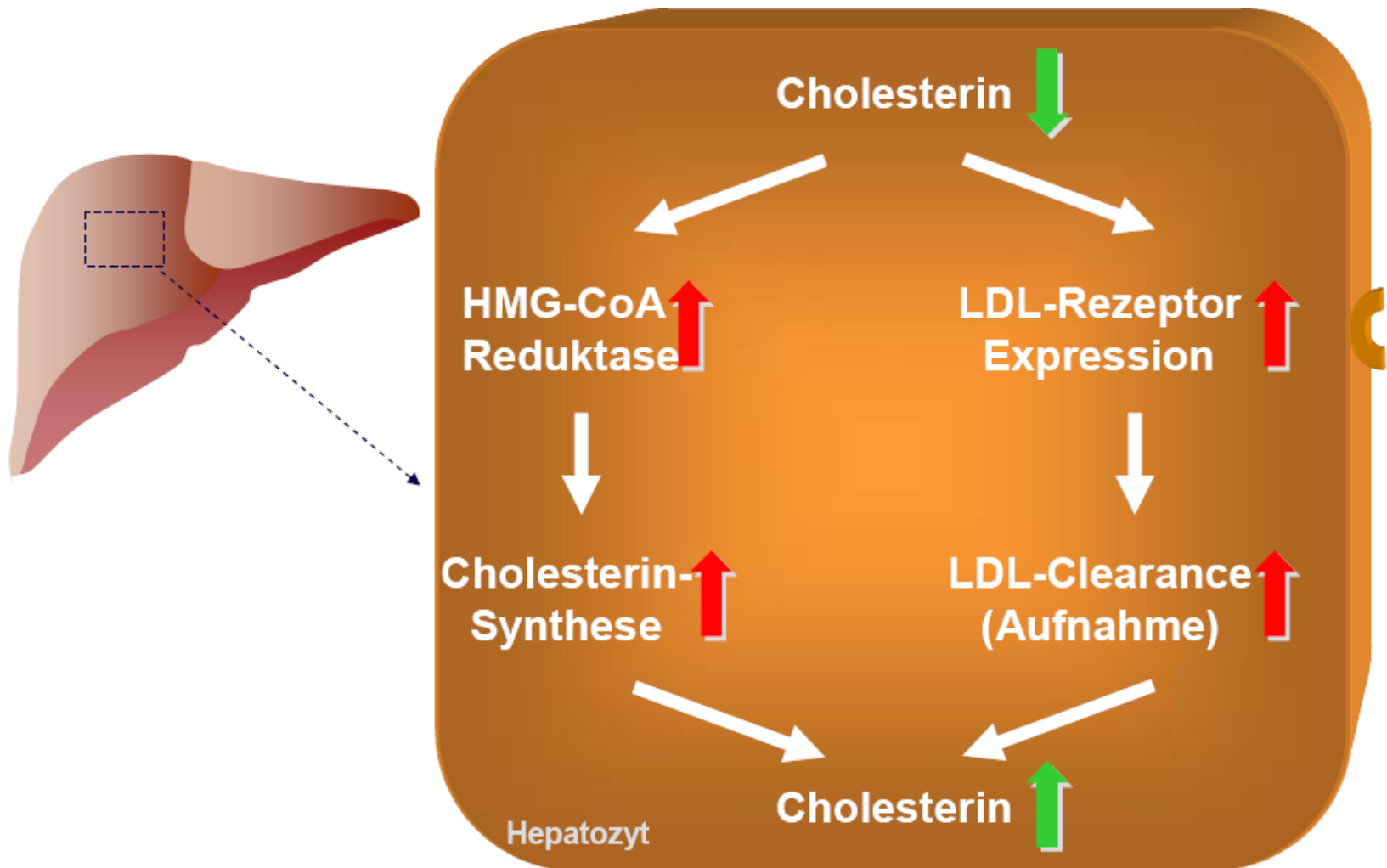
Cholesterin-Synthese



* „Cholesterin-Synthese-Enzym“ (CSE)

HMG-CoA-Reduktasehemmer/Statine

Cholesterinregulation in der Leber



Wirkprinzip der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer/Statine

Cholesterinverarmung der Leberzelle durch Synthesehemmung



Induktion hepatischer LDL-Rezeptoren (via SRE)



Vermehrte LDL-Aufnahme aus dem Plasma



Senkung des LDL-Cholesterins

Statine

Freiname	Handelsname	Generika	Bioverfügbarkeit (%)	Effekt von Nahrung auf Bioverfügbarkeit	aktive Metabolite	HWZ (h)	CYP 450 Metabolismus	renale Elimination (%)
Atorvastatin	Sortis [®]	X	12	↓	+	14	3A4	< 5
Fluvastatin	Cranoc [®] Local [®]	X	24	↓	∅	1,2	2C9	6
Lovastatin	Mevinacor [®]	X	5	↑	+	3	3A4	10
Pravastatin	Pravasin [®]	X	18	↓	∅	1,8	∅	20
Rosuvastatin	Crestor [®]	X	20	↔	kaum	19	gering	10
Simvastatin	Zocor [®]	X	5	↔	+	2	3A4	13

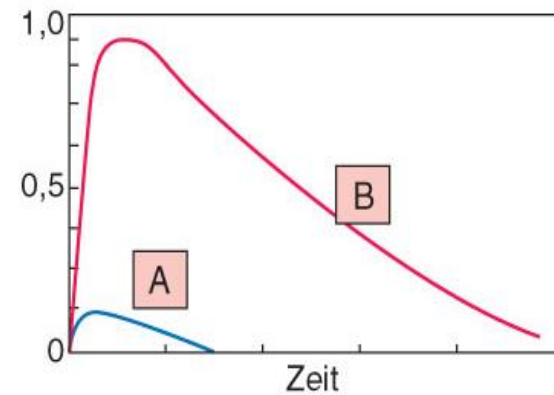
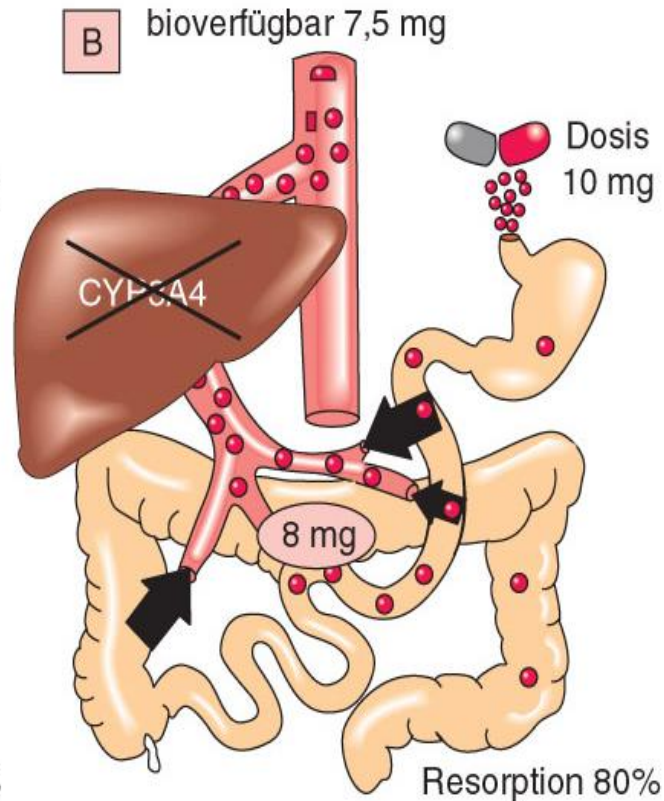
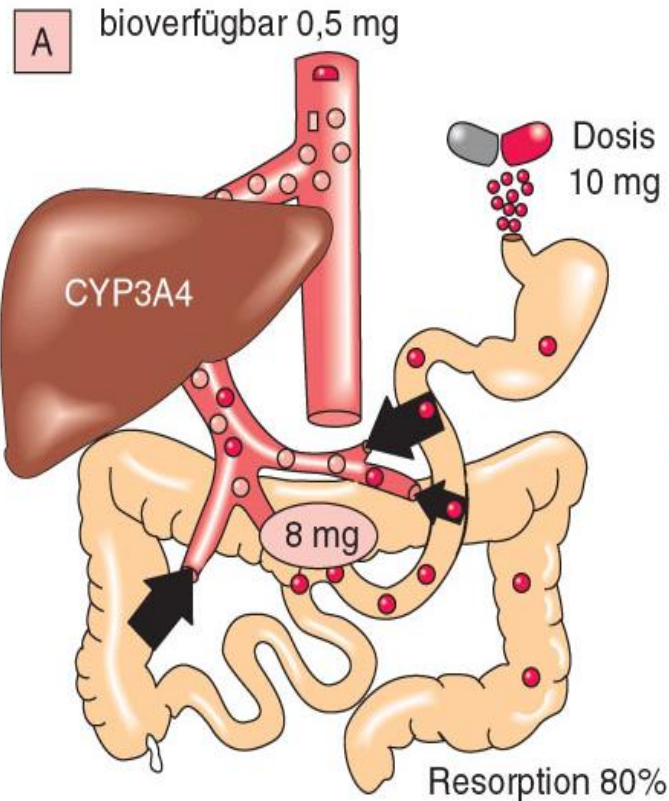
- kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (= CSE):
- reduzierte Cholesterinbiosynthese
- kompensat. Zunahme der LDL-Rezeptoren => Abnahme des Plasma-LDL
- **pleiotrope Effekte**: verbesserte Endothelfunktion (NO-Synthese↑, Radikale↓), Entzündungshemmung (Entzündungszellen↓, CRP ↓), verbesserte Plaquestabilität (Cholesterin in Makrophagen↓), vermindertes Thromboserisiko (Plättchenaggregation↓, Blutviskosität↓)

Statine = wichtigste Lipidsenker mit nachgewiesener Prognoseverbesserung

- ausgeprägter „first-pass“-Effekt: Wirkung bleibt v.a. auf Leber beschränkt
- LDL-Abnahme dosisabhängig: größter Effekt (pro mg) bei kleinen Dosen
- LDL-Abnahme auch von HWZ abhängig (Atorvastatin, Rosuvastatin besonders effektiv)
- weitere LDL Abnahme durch Kombin. mit Austauschharzen oder Ezetimib
- Metabolisierung über Cytochrom P450: Blockade von CYP 3A4 durch andere Pharmaka
→ myotox. NW↑ (z.B. bei Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin)

Cerivastatin (Lipobay[®]): hochdos. in USA: tödl. Rhabdomyolysen; a.H.!

Einfluss einer Hemmung des CYP3A4 - Metabolismus auf Bioverfügbarkeit und Plasmakonzentration von Simvastatin



„first pass-Effekt“

CYP3A4-Hemmung z.B. durch Grapefruitsaft

Statine = CSE-Hemmer

- Wirkung auf die Plasma-Lipoproteine:
LDL-C ↓↓, VLDL-TG ↓, HDL-C (↑), Apo B ↓,
- Indikation: Hypercholesterinämie, Sekundärprävention* (KHK)
- Dosierung: abends ?

	Dosis (mg)	Plasma-HWZ
Atorvastatin (Sortis [®])	1 x 10-40 (80)	20
Fluvastatin (Cranoc [®] , LOCOL [®]) Retardtabl.	1 x 20-40 1 x 80	3 ca. 5
Lovastatin (Mevinacor [®])	1 x 20-80	2
Pravastatin* (Pravasin [®] protect, Mevalotin [®] protect)	1 x 10-40	2
Simvastatin* (Denan [®] , Zocor [®])	1 x 10-40 (80)	2
Rosuvastatin (Crestor)	1 x 5-20	19

Dosis-abhängiger Effekt von Rosuvastatin:

Dosis	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	40mg	40mg
					HDL ↑ (%)	TG ↓ (%)
	39	45-50	51-57	58-63	10	28

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer/Statine

Unerwünschte Wirkungen & Interaktionen

- Magendarmtrakt (initial)
- Grippeähnliche Symptome
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen
- Muskelbeschwerden
- Transaminasenanstieg (1-2%)
- Hautausschläge, Haarausfall
- KI: Myopathien, aktive Lebererkrankungen, Schwangerschaft/Stillzeit
- Interaktionen am CYP3A4-System*
 - Makrolide
 - Imidazole
 - CyA, Tacrolimus
 - Rhabdomyolysen!
- Fibrate!
 - Rhabdomyolysen!

Fibrate

~~Clofibrat~~
(Regelan®)

~~Fenofibrat~~
(Lipanthyl®)

Bezafibrat
(Cedur®)

Gemfibrozil
(Gevilon®)

- Hemmung der VLDL-Synthese und Steigerung des VLDL-Katabolismus
- Vermehrter apo-B Katabolismus
- Aktivierung von Transkriptionsfaktoren ($PPAR_{\alpha}$ = *peroxisome proliferator-activated receptors*)
- Senkung von LDL-Cholesterin (~10-30%) und Triglyceriden (bis 65%)
- Erhöhung des HDL-Cholesterins um ca. 10%

Fibrate

Nur noch von geringer Bedeutung

Unerwünschte Wirkungen / Kontraindikationen / Interaktionen

Unerwünschte Wirkungen

- GIT (Diarrhoe, Obstipation)
- Transaminasenanstieg
- Kopfschmerzen
- *Kreatininanstieg*
- Libido-/Potenzstörungen
- Haarausfall
- Exantheme
- Myalgien

Kontraindikationen

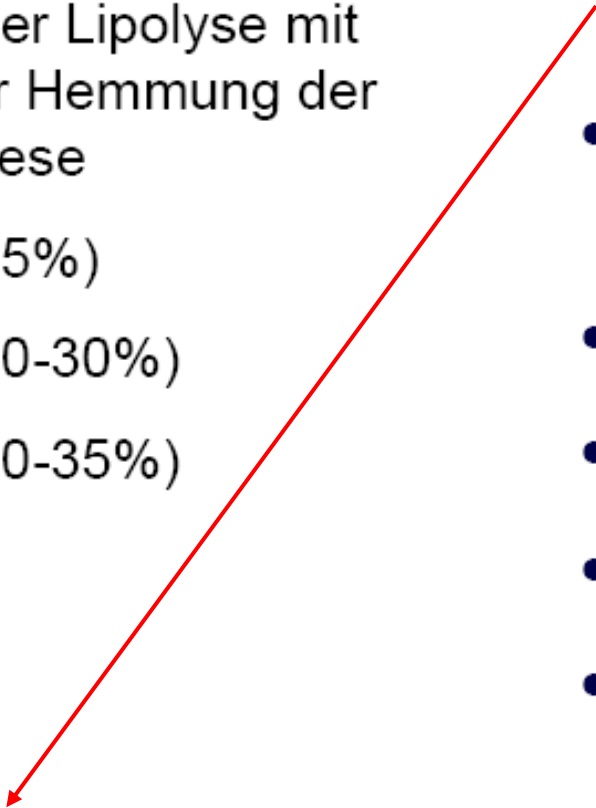
- aktive Lebererkrankungen
- Niereninsuffizienz (nicht Gemfibrozil)
- dekomp. Herzinsuffizienz

Interaktionen

- Statine (Rhabdomyolysen)

Nikotinsäure(Niaspan®)

Nur noch von geringer Bedeutung

- Wirkung über freie Nikotinsäure
 - Hemmung der Lipolyse mit konsekutiver Hemmung der VLDL-Synthese
 - LDL ↓ (25%)
 - HDL ↑ (10-30%)
 - TG ↓ (20-35%)
 - Ausgeprägte **Flush-Symptomatik** (~80%)
 - Bilirubinanstieg (M. Gilbert-Meulengracht)
 - Harnsäureanstieg
 - Potenzstörungen
 - Sehstörungen
 - Schlechte Compliance
- 

Nikotinsäure stimuliert Synthese des vasodilatierenden PG-D2 (→ Flush)

Tredaptive® = Kombination mit Laropripant (= PG-D2-Rez.Antagonist)

kardio- vaskuläres Risiko	sehr hoch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, GFR < 60 ml/min, SCORE ≥ 10 %	hoch deutlich erhöhte einzelne Risi- kofaktoren (Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie) SCORE ≥ 5 bis < 10 %	mässig SCORE ≥ 1 bis < 5 %
Zielwert (Empfehlungs-/ Evidenzgrad)	LDL < 70 mg/dl oder ≥ 50 % relative LDL- Reduktion, wenn LDL-Zielwert nicht erreichbar (I A)	LDL < 100 mg/dl (IIa A)	LDL < 115 mg/dl (IIa C)

Therapieziele bei Hypercholesterinämie.

Erreichung der Zielwerte (ESC/EAS 2011):

- Statine (unter Beachtung der Höchstdosen) steigern* bis Zielwert erreicht (I A)
- bei Statinunverträglichkeit: Austauschharz (IIa B) od. Nikotinsäure (IIa B) od. Ezetimib (IIb C)
- wenn Zielwert unter Statin nicht erreicht: Kombination Statin plus (Austauschharz oder Nikotinsäure oder Ezetimib) (IIb C)

(*) Kommentar: höchste LDL-Senkung unter Atorvastatin oder Rosuvastatin

„the lower the better“ und „the earlier the better“ Neue ESC-Leitlinien 2019 (später)

Differentialtherapie

Hypercholesterinämie

1. Stufe: Statin

2. Stufe: Statin *plus*

- Resorptionshemmer *oder*
- GSB-Harz (Cholestyramin)

3. Stufe:

- Statin
- *plus* Ezetimib *oder* GSB
- *plus* Apharese

Hypertriglyceridämie

Statine

1. Stufe: Fibrat (nur bei schwerer Form oder Statin-Unverträglichkeit)

2. Stufe:

- Fibrat *plus*
- ω -3-Fettsäuren *oder* Nikotinsäure

3. Stufe:

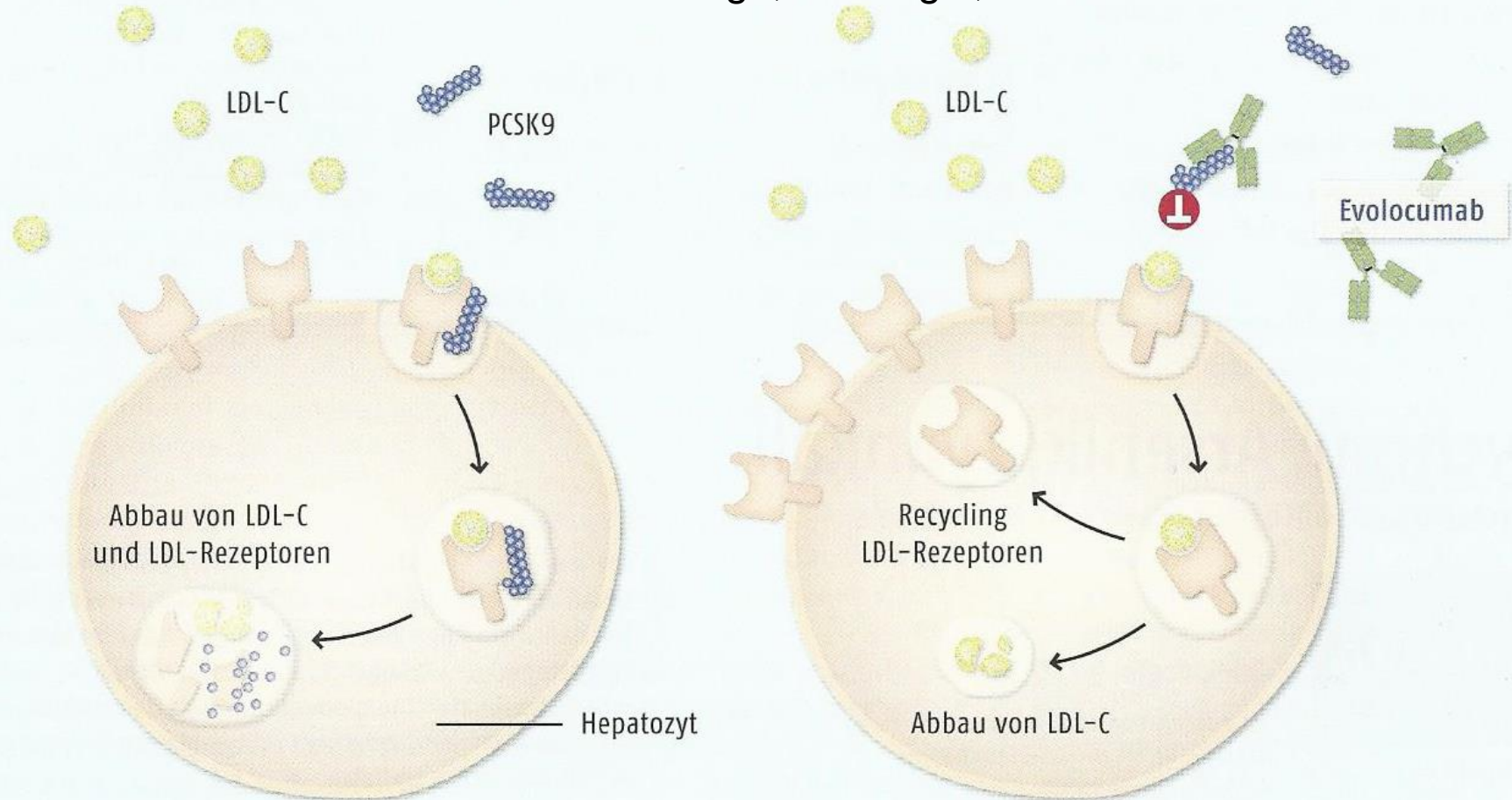
- Fibrat
- ω -3-Fettsäuren
- Nikotinsäure

PCSK9-Hemmer: **Evolocumab** (Repatha); **Alirocumab** (Praluent):
AK gegen **PCSK9**, eine Serinprotease
(**P**roprotein**c**onvertase-**S**ubtilisin/**K**exin Typ **9**)

Indik.: wenn LDL-Cholesterol trotz maximal tolerierter Statin-Dosis nicht adäquat gesenkt wird und bei homozygoter familiärer Hypercholesterolämie.

Dosierung: alle 2 Wo 140 mg (= ca. 570,-- €) oder 1x pro Monat 420 mg

NW: Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgie, Übelkeit



Demnächst:

1) **Inclisiran**, hemmt als siRNA die Neubildung von PCSK9

Phase-3 Studie: je 300 mg (subkutan) an den Tagen 1, 90, 270 und 450

Senkt LDL-Cholesterin um 56% (im Vergleich zu Placebo)

Ohne nennenswerte Nebenwirkung

(Zulassung, Preis???)

2) **Bempedoinsäure** (Nilemdo) und **Bempedoinsäure + Ezetimib** (Nustendi)

Als „Add-on“, d.h. wenn trotz Diät + maximal verträglicher Statin-Therapie der erwünschte Effekt nicht erreicht werden kann. Bei Statin-

Unverträglichkeit auch als Monopräparat erlaubt (1x täglich oral)

Hemmt ein anderes Enzym als die Statine!

Hemmt die **ATP-Citrat-Lyase in der Leber**; das Enzym gibt es **nicht im Muskel daher praktische keine muskulotropen Effekte!** Geringe Nebenwirk.!

Cholesterinsenkung (Monotherapie) bis zu 18%

In Kombination mit Ezetimib+Statin bis zu 38%